

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-038019

(43)Date of publication of application : 08.02.1989

---

(51)Int.Cl.

A61K 9/48

---

(21)Application number : 62-193388

(71)Applicant : NITTA GELATIN INC

(22)Date of filing : 31.07.1987

(72)Inventor : TATEMATSU SHINZO  
YAMAMOTO MASATO  
ITO NORIKAZU

---

### (54) SOFT CAPSULE

#### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain soft capsule preventing reduction in disintegration with time even decrease in reactivity of gelatin and preventing insolubilization of gelatin for a long period of time even with contents with high reactivity, by prescribing pH and water content in specific ranges.

CONSTITUTION: Soft capsule having pH  $\leq 5$ , prolonged drying time in manufacturing or raised drying temperature and  $\leq 9$ wt.% water content by adding an inorganic acid and/or an organic acid or using gelatin at low pH. Foam removal time in producing capsule is shortened, thermal deterioration at low pH can be prevented, insolubilization of gelatin prevented and strength deterioration of the capsule prevented by using a gelatin having  $\geq 20$  BLUME jelly strength and  $\leq 35$ mp viscosity as the gelatin.

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

# ⑪ 公開特許公報(A) 昭64-38019

⑫ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和64年(1989)2月8日

A 61 K 9/48

E-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ソフトカプセル

⑮ 特 願 昭62-193388

⑯ 出 願 昭62(1987)7月31日

⑰ 発 明 者 立 松 信 三 奈良県大和郡山形市北西町145-25  
 ⑱ 発 明 者 山 本 正 人 大阪府大阪市旭区中宮2-14-12  
 ⑲ 発 明 者 伊 藤 典 一 奈良県北葛城郡広陵町馬見北2-3-28  
 ⑳ 出 願 人 新田ゼラチン株式会社 大阪府大阪市東区本町2丁目55番地1  
 ㉑ 代 理 人 弁理士 松本 武彦

## 明 細 書

### 1. 発明の名称

ソフトカプセル

### 2. 特許請求の範囲

(1) pH5以下、かつ、水分9重量%以下であるソフトカプセル。

### 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

この発明は、医薬品等を充填するソフトカプセルに関する。

(従来の技術)

医薬品等を服用しやすしたり、目標とする消化器官での吸収を確実にしたりするために、医薬品等をソフトカプセル(「軟カプセル」ともいう)に充填し、カプセル剤とすることが行われている。このようなソフトカプセルには、形状を維持するに足る程度の強度を有すること、しかも、崩壊性を有すること、崩壊性が経時的に低下しないことなどの性能が要求される。

カプセルの崩壊性の低下は、これを構成して

るゼラチンが経時的に不溶化するためである。また、カプセルの崩壊性は、内容物が魚肝油等である場合、特に著しく低下する。これは、ゼラチンが内容物と反応することにより不溶化するためであると考えられている。

このようなゼラチンの不溶化を防止することができるソフトカプセルが、特開昭58-52120号公報に開示されている。このソフトカプセルは、ゼラチンに対して0.5~1.0重量%のポリペプチドを添加してなるものである。ポリペプチドがゼラチンよりも先に内容物と反応することにより、ゼラチンとの反応を抑え、その不溶化を防止すると考えられる。

また、特公昭56-31881号公報には、医薬品のソフトカプセルに比して崩壊性のすぐれているソフトカプセルが開示されている。このソフトカプセルは、ゼリー強度50~120ブルーム、粘度22~35mPのゼラチンにより皮膜を形成してなるものである。ゼラチンを前記のような物性のものに限定することにより、ソフトカプセ

ルの腐蝕性を改善している。これは、前記の物性を有するゼラチンが比較的多くのポリペプチドを含むためと考えられる。

【発明が解決しようとする課題点】

しかし、前記公報記載のソフトカプセルは、内容物が反応性の高い物質であると、反応により消費されるポリペプチドの量が多くなり、前記の範囲では不溶化防止が不充分となるという問題点のあることが分かった。しかも、この問題点を解決しようとして、ゼラチンに対するポリペプチドの添加量を増やすと、カプセルの強度低下を招くという問題点が発生する。

また、前記公報記載のソフトカプセルも、内容物が反応性の高い物質であると、ゼラチンの不溶化防止が不充分となることがあるという問題点が発生する。

この発明は、以上のことに鑑みて、ゼラチンの不溶化を防ぐソフトカプセルを提供することを目的とする。

（問題点を解決するための手段）

。なお、pHを調整するタイミングは、ソフトカプセル調製液を作る際に合わせるか、そのようなpHを有するゼラチンを使用する等して行う。また、ソフトカプセルを水分9重量%以下に保つ方法は、特に限定されないが、たとえば、密封容器中に保存することにより行うことができる。

この発明にかかるソフトカプセルは、少なくともゼラチンが用いられる。この発明にかかるソフトカプセルは、ゼラチン以外にも、たとえば、可塑剤、防霉剤、増粘剤、着色剤などが、必要に応じて1種または2種以上添加されてもよい。前記可塑剤としては、たとえば、グリセリンおよびソルビトールなどが挙げられ、それぞれ、単独で用いられ、あるいは、2種以上が併用されたりする。前記増粘剤としては、たとえば、アラビアガムおよびアルギン酸などが挙げられ、それぞれ、単独で用いられ、あるいは、2種以上が併用され

この発明は、上記の目的を達成するために、pH5以下、かつ、水分9重量%以下であるソフトカプセルを要旨とする。

以下に、この発明を詳しく説明する。

この発明にかかるソフトカプセルは、pH5以下かつ水分9重量%以下としている。ソフトカプセルのpHが5を上回るか、または、水分が9重量%を上回ると、ゼラチンの不溶化を防ぐ効果が小さくなる。

ソフトカプセルをpH5以下にする方法は、特に限定されないが、たとえば、無機酸および/または有機酸を添加することにより、または、低pHのゼラチン（たとえば、pH5.9以下）を用いることにより行うことができる。前記無機酸としては、たとえば、塩酸、硫酸などが用いられ、前記有機酸としては、たとえば、リン酸などが用いられる。ソフトカプセルを水分9重量%以下にする方法は、特に限定されないが、たとえば、ソフトカプセル製造時の乾燥時間を延ばすこと、乾燥温度を高くすることなどにより行うことができる

たりする。

この発明に用いるゼラチンは、測定されるものではない。

ソフトカプセルのpHが上記の範囲に限定されていれば、ゼラチンのpH依存性により、そのゼリー強度が低下し、かつ、カプセル製造における溶解脱泡時の熱によるゼラチン物性の変化が大きくなることもある。すなわち、ゼラチンのゼリー強度が200ブルームを下回ると、ソフトカプセルのpHを5以下にしたときに、その強度低下を防ぐことが困難となることがある。また、ゼラチンの精度が35mPを上回ると、ソフトカプセルを製造する際の泡抜けが遅くなってゼラチンの低pHでの熱劣化が進行し、ソフトカプセルの強度が低下しすぎる傾向がある。

このような場合、この発明では、ゼラチンとして、ゼリー強度200ブルーム以上かつ精度35mP以下のものを用いるようにすれば、カプセルを作る際の泡抜き時間が短くて済み、低pHでの熱劣化を防ぐことができる。このため、ゼラチン

特開昭64-38019(3)

の不溶化を防ぎ、しかも、カプセルの強度劣化を防ぐことができる。なお、ここで、ゼラチンのゼリー強度および粘度とは、JIS-K-6503(1977年)に準拠して測定したものである。

この発明にかかるソフトカプセルは、pHおよび水分が低い点で従来のものと異なるが、カプセルを製造する方法および装置は、従来用いられているものをそのまま使用することができる。このため、この発明にかかるソフトカプセルを製造するために、新たな設備投資などを行う必要がない。たとえば、ゼラチンを含み、必要に応じて他の成分を含有する水溶液を調製し、この水溶液を常法にしたがって乾燥させてシートにする。このシートを用い、たとえば、ロータリー充填機で内容物を充填するなど連続法によりカプセルを製造することができる。また、前記シートを用い、平板法によりカプセルを製造することもできる。予めシートを形成しておかず、グローベックス法のようにカプセルを製造するのと同様に内容物を充填するというような方法によりカプセルを製造し

てもよい。この発明のソフトカプセルを製造する方法には特に限定はない。

この発明にかかるソフトカプセルに充填されるものは、医薬品、食品等をはじめ種々のものがあり、特に限定はない。また、内容物は、液状のものに限定されない。

(作用)

この発明のソフトカプセルは、pHおよび水分が上記の範囲に限定されているので、ソフトカプセルを構成しているゼラチンの反応性が低下して、経時的な崩壊性の低下が防止されるとともに、内容物が反応性の高い物質であってもゼラチンの不溶化が長期に渡って防がれる。

(実施例)

以下に、この発明の実施例を、従来例およびこの発明の数値範囲からはずれた比較例と対比して説明する。しかし、この発明は実施例に限定されない。

(実施例および比較例 1、2)

第1表に示す各配合で、加熱溶解して各成分を

第 1 表

		実施例	比較例 1	比較例 2
ソフトカプセル調製液の配合(%)	ゼラチン	100	100	100
	グリセリン	4.0	4.0	4.0
	水	26.0	26.0	26.0
	pH調節に用いた酸またはアルカリ	HCl	なし	HCl
シートのpH		4.0	6.5	4.0
シートの水分(重量%)		8.0	8.0	10.0
シートの崩壊性(分)	製造直後	6.0	7.9	6.0
	製造6か月後	1.0	2.4	1.8
	肝油浸漬1か月後(20℃保存)	1.7	不溶化	不溶化

よく混合し、ソフトカプセル調製液を作った。各調製液をそれぞれシート状として冷却し、これを低温乾燥することによりソフトカプセル用シートを作った。各シートのpHを測定して第1表に示した。なお、用いたゼラチンは、ゼリー強度250ブルームで粘度31mPであった。

各シートの水分は、シート作製時の乾燥時間を調節することにより第1表に示す値にした。

各シートについて崩壊性を調べた。各シートの崩壊性は、製造直後、40℃で6か月間保存した後、および、魚肝油に浸漬して20℃で1か月保存した後、のそれぞれについて、崩壊性試験機を用いて、37℃の合成胃液中での溶解時間を測定し、各シート0.2gあたりの溶解時間によって第1表に示した。

第1表にみるように、実施例のシートは、比較例1, 2の各シートに比べて、経時的な腐蝕性の低下が少ない。しかも、実施例のシートは、肝油に1か月浸漬しても不溶化していないのに、比較例1, 2の各シートは、肝油に1か月浸漬すると不溶化した。

〔発明の効果〕

この発明にかかるソフトカプセルは、以上にみてきたように、pH5以下かつ水分9重量%以下であるので、経時的な腐蝕性の低下がほとんどない。また、経時的な腐蝕性の低下は、比較的反応性の高いものと接触しても小さくなっている。

代理人 弁護士 松 本 武 彦